

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.07.25**

(30) Prioridade(s): **2002.07.30 US 399526 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.07.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.02.13**
091/2008

(73) Titular(es):

WYETH

FIVE GIRALDA FARMS, MADISON NEW JERSEY
07940 US

(72) Inventor(es):

JOSEPH, T. RUBINO

US

VICTORIA SISKAVICH,

US

MAUREEN, M. HARRISON

US

POOJA GANDHI

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES PARENTÉRICAS CONTENDO UM HIDROXI-ÉSTER DE RAPAMICINA**

(57) Resumo:

RESUMO

**"FORMULAÇÕES PARENTÉRICAS CONTENDO UM HIDROXI-ÉSTER DE
RAPAMICINA"**

Esta invenção fornece formulações parentéricas de éster⁴²-rapamicina com ácido 3-hidroxi-2(hidroximetil)-2-metil propiónico (CCI-779).

DESCRIÇÃO**"FORMULAÇÕES PARENTÉRICAS CONTENDO UM HIDROXI-ÉSTER DE
RAPAMICINA"**

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Esta invenção relaciona-se com formulações parentéricas de éster-42 de rapamicina com ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil propiónico (CCI-779).

A rapamicina é um antibiótico trieno macrocíclico produzido por *Streptomyces hygroscopicus*, o qual se verificou ter actividade antifúngica, particularmente contra *Candida albicans*, tanto *in vitro* como *in vivo* [C. Vein et al., J. Antibiot. 28, 721 (1975); S. N. Segal et al., J. Antibiot. 28, 727 (1975); H. A. Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); Patente U. S. 3 929 992; e Patente U. S. 3 993 749]. Adicionalmente, verificou-se que a rapamicina sozinha (Patente U. S. 4 885 171) ou em combinação com picibanilo (Patente U. S. 4 401 653) tem actividade anti-tumor.

Os efeitos imuno-supressores da rapamicina foram revelados. Também se tem verificado que a ciclosporina A FK'506, outras moléculas macro-cíclicas, também são eficazes como agentes imunossupressores, e, por essa razão,

úteis na prevenção de rejeição de transplantes [R. Y. Caine et al., Lancet 1183 (1978); e Patente U. S. 5 100 899]. R Martel et al. [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)] revelaram que a rapamicina é eficaz no modelo experimental de encefalomielite alérgica, um modelo para esclerose múltipla; no modelo adjuvante de artrite, um modelo para a artrite reumatóide; e inibia efectivamente a formação de anticorpos semelhantes a IgE.

A rapamicina também é útil na prevenção e no tratamento de lúpus sistémico eritomatoso [Patente U. S. 5 078 999], inflamação pulmonar [Patente U. S. 5 080 899], diabetes melitus dependente de insulina [Patente U. S. 5 321 009], perturbações de pele, tais como psoríase [Patente U. S. 5 286 730], perturbações do intestino [Patente U. S. 5 286 731], proliferação de células de músculo macio e espessamento intimal a seguir a dano vascular [Patentes U. S. 5 288 711 e 5 516 781] leucemia de célula-T de adulto/linfoma [Pedido de Patente Europeia 525 960A1], inflamação ocular [Patente U. S. 5 387 589] carcinomas malignos [Patente U. S. 5 206 018], doença cardíaca inflamatória [Patente U. S. 5 496 832] e anemia [Patente U. S. 5 561 138].

O éster-42 de rapamicina com ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropiónico (CCI-779) é um éster de rapamicina, o qual tem demonstrado efeitos inibidores significativos no crescimento de tumores tanto em modelos *in vitro* como *in vivo*. A preparação e o uso de

hidroxiésteres de rapamicina, incluindo CCI-779, são reveladas na Patente U. S. 5 362 718.

CCI-779 apresenta propriedades citostáticas, por oposição a propriedades citotóxicas, e pode atrasar o tempo de progressão de tumores ou o tempo para a recorrência de tumor. CCI-779 é considerado como tendo um mecanismo de acção que é similar àquele de sirolimus. CCI-779 liga-se e forma um complexo com a proteína citoplasmática FKBP, a qual inibe uma enzima mTOR (alvo mamífero da rapamicina, também conhecido como proteína FKBP12-associada com rapamicina [FRAP]). A inibição de actividade de quinase de mTOR inibe uma variedade de vias de transducção de sinal, incluindo a proliferação de células estimulada por cotoquina, tradução de mRNAs para várias proteína chave que regulam a fase G1 do ciclo de célula, e a transcrição induzida por IL-2, levando à inibição da progressão do ciclo de célula de G1 para S. O mecanismo de acção de CCI-779 que resulta no bloco de fase G1 a S é novo para um medicamento anti-cancro.

Foi mostrado que, *in vitro*, CCI-779 inibe o crescimento de um certo número de células de tumor histologicamente diversas. O cancro do Sistema Nervoso Central (CNS), leucemia (célula-T), cancro da mama, cancro da próstata e linhas de melanoma estavam entre os mais sensíveis a CCI-779. O composto arrestou células na fase G1 do ciclo da célula.

Estudos *in vivo* em ratos nus demonstraram que o CCI-779 tem actividade contra xenograftos de tumor humano de diversos tipos histológicos. Os gliomas eram particularmente sensíveis a CCI-779 e o composto era activo num modelo de glioma ortotópico em ratos nus. A estimulação induzida por factor de crescimento (derivado de plaquetas) de uma linha de células de glioblastoma humanas *in vitro* foi marcadamente suprimida por CCI-779. O crescimento de vários tumores pancreáticos em ratos nus, bem como uma ou duas linhas de cancro da mama estudadas *in vivo* também foi inibido por CCI-779.

Um obstáculo principal em relação à formulação de CCI-779 como uma forma de dosagem parentérica é a baixa solubilidade aquosa, a qual é menos do que 1 µg/ml. O medicamento é um não-electrólito e abordagens tais como o ajuste de pH e formação de sal não são úteis para melhorar a solubilidade aquosa. O CCI-770 tem baixa solubilidade em óleos vegetais farmacêuticamente aceitáveis mas o CCI-779 é solúvel em alguns solventes orgânicos miscíveis em água os quais são aceitáveis para administração parentérica. Estes incluem etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol e dimetilacetamida. Existem dois problemas ou limitações no que diz respeito à formulação de CCI-779 nestes solventes orgânicos. Primeiro, a instabilidade química tem sido notada em virtualmente todos os solventes. A instabilidade pode ser devida a degradação oxidativa de CCI-779 ou a clivagem de uma ligação lactona, resultando na formação do anel aberto seco-CCI-779. Segundo, as formulações CCI-779

em solventes orgânicos precipitarão aquando da diluição com soluções de infusão aquosas, tais como Injecção de Cloreto de Sódio a 0,9% ou Injecções de Dextrose a 5% ou com sangue. Esta é uma limitação primária ao uso de solventes orgânicos miscíveis em água, também referidos como co-solventes, quando usados como veículos para compostos altamente insolúveis em água.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção evita os problemas previamente mencionados por solubilização de CCI-779 com um co-solvente parentericamente aceite acompanhado pela presença de um antioxidante e/ou um agente quelante na solução. A formulação parentérica contém, adicionalmente, um surfactante parentericamente aceitável.

Num aspecto, esta invenção fornece um concentrado de co-solvente de CCI-779 o qual contém CCI-779, um solvente alcoólico e um antioxidante.

Noutro aspecto, a invenção fornece uma formulação parentérica contendo CCI-779, um solvente alcoólico, um antioxidante, um solvente diluente e um surfactante.

Ainda noutro aspecto, a invenção fornece um processo para preparar uma formulação parentérica de CCI-779 por mistura de CCI-779 com um solvente parentericamente aceitável e um antioxidante para providenciar um concen-

trado de co-solvente; misturando um diluente solvente e um surfactante para produzir um diluente; e misturando o concentrado de co-solvente com o diluente para fornecer a formulação parentérica CCI-779.

Outros aspectos e vantagens da presente invenção serão facilmente aparentes a partir da seguinte descrição detalhada da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Assim, a invenção fornece concentrado de co-solvente CCI-779 contendo um solvente parentericamente aceitável e um antioxidante, tal como descrito acima e uma formulação parentérica contendo CCI-779, composta de CCI-779 um co-solvente parentericamente aceitável, um antioxidante, um diluente solvente e um surfactante.

Qualquer dada formulação desta invenção pode conter múltiplos ingredientes de cada classe de componente. Por exemplo, um solvente parentericamente aceitável pode incluir um solvente não alcoólico, um solvente alcoólico ou as suas misturas. Exemplos de solventes não alcoólicos adequados incluem e.g., dimetilacetamida, dimetilsulfóxido ou acetonitrilo, ou as suas misturas. Exemplos de solventes úteis nas formulações da invenção incluem, sem limitação, etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600, polietilenoglicol 1000 ou as suas misturas. Estes co-solventes são particularmente

desejáveis porque a degradação por via da oxidação e clivagem de lactona ocorre numa extensão menor para estes solventes. Mais ainda, o etanol e o propilenoglicol podem ser combinados para produzir um produto menos inflamável, mas maiores quantidades de etanol na mistura geralmente resultam em melhor estabilidade química. É preferida uma concentração de 30 a 100 % v/v de etanol na mistura.

Na presente invenção, a estabilidade de CCI-779 em co-solventes alcoólicos parentericamente aceitáveis é melhorada pela adição de um antioxidante à formulação. Os antioxidantes aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, ácido cítrico, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotio-glicerol, ácido ascórbico, galato de propilo e as suas misturas. Geralmente, as formulações da invenção conterão componente(s) de um antioxidante numa concentração que varia de 0,001% a 1 % p/v ou 0,01% a 0,5% p/v do concentrado de co-solvente, apesar de poderem ser desejadas concentrações mais baixas ou mais elevadas. Dos antioxidantes, é particularmente desejado o d,l- α -tocoferol e é usado a uma concentração de 0,01 a 0,1% p/v com uma concentração preferida de 0,075% p/v do concentrado de co-solvente.

Em certos modelos de realização, o componente antioxidante da formulação da invenção também apresenta actividade quelante. Os exemplos de tais agentes quelantes incluem, e.g., ácido cítrico, ácido acético e ácido ascórbico (o qual pode funcionar tanto como um antioxidante

clássico como um agente quelante na presença de formulações). Outros agentes quelantes incluem materiais tais como os capazes de ligar iões metálicos em solução, tais como ácido etilenodiamino tetracético (EDTA), os seus sais, ou amino-ácidos, tais como glicina que são capazes de melhorar a estabilidade de CCI-779.

Em alguns modelos de realização, os componentes com actividade quelante são incluídos nas formulações da invenção como o único "componente antioxidante". Tipicamente, tais componentes de ligação a metal, quando agindo como agentes quelantes, são usados na extremidade mais baixa da gama de concentrações para o componente antioxidante aqui fornecida. Em outro exemplo, o ácido cítrico melhorou a estabilidade de CCI-779 quando usado a uma concentração de menos do que 0,01% p/v. Concentrações mais altas são soluções menos estáveis e por essa razão, menos desejáveis para produtos a serem sujeitos a armazenamento de longo prazo na forma líquida. Adicionalmente, tais agentes quelantes podem ser usados em combinação com outros antioxidantes como parte do componente antioxidante da invenção. Por exemplo, uma formulação aceitável pode conter tanto o ácido cítrico como o d,l- α -tocoferol. As concentrações óptimas para o(s) antioxidante(s) seleccionados podem ser facilmente determinadas por uma pessoa com experiência na técnica, com base na informação aqui fornecida.

Vantajosamente, nas formulações da invenção, a

precipitação de CCI-779 aquando da diluição com soluções de infusão aquosas ou sangue é evitada através do uso de um surfactante contido na solução diluente. O componente mais importante do diluente é um surfactante parentericamente aceitável. Um surfactante particularmente desejável é o polissorbato 20 ou o polissorbato 80. No entanto, uma pessoa com experiência na técnica pode facilmente seleccionar surfactantes adequados de entre sais de ácidos biliares (taurocolato, glicocolato, colato, desoxicolato, etc) os quais são opcionalmente combinados com lecitina. Alternativamente, óleos vegetais etoxilados, tais como óleo de castor pegilado [e.g., tal como o óleo de castor PEG-35 o qual é vendido, e.g., sob o nome de Cremophor EL, BASF], succinato de propilenoglicol tocoferol vitamina E (Vitamin E TGPS) e copolímeros de bloco polioxietileno-polioxi-propileno podem ser usados no diluente como surfactante, bem como outros membros da família polissorbato 20 ou 60. Outros componentes do diluente podem incluir água, etanol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600, polietilenoglicol 1000, ou misturas contendo um ou mais destes polietilenoglicóis, propilenoglicol e outros co-solventes parentericamente aceitáveis, ou agentes para ajustar a osmolaridade da solução, tal como cloreto de sódio, lactose, manitol ou outros açúcares parentericamente aceitáveis, polióis e electrólitos. É esperado que o surfactante inclua 2 a 100% p/v da solução de diluente, 5 a 80% p/v, 10 a 75% p/v, 15 a 60% p/v, e preferivelmente, pelo menos 5% p/v ou pelo menos 10% p/v da solução diluente.

A formulação parentérica pode ser preparada como uma solução única, ou preferivelmente pode ser preparada como um concentrado de co-solvente contendo CCI-779, um solvente alcoólico e um antioxidante, o qual é subsequentemente combinado com um diluente que contém um solvente diluente e um surfactante adequado. Antes do uso, o concentrado de co-solvente é misturado com um diluente que inclua um solvente diluente e um surfactante. Quando o CCI-779 é preparado como um concentrado de co-solvente de acordo com esta invenção, o concentrado pode conter concentrações de CCI-779 de desde 0,05 mg/ml, de desde 2,5 mg/ml, de desde 5 mg/ml, de desde 10 mg/ml ou desde 25 mg/ml até aproximadamente 50 mg/ml. O concentrado pode ser misturado com o diluente até aproximadamente 1 parte de concentrado para 1 parte de diluente, para dar formulações parentéricas tendo concentrações de CCI-779 de desde 1 mg/ml, de desde 5 mg/ml, de desde 10 mg/ml, de desde 20 mg/ml até aproximadamente 25 mg/ml. Por exemplo, a concentração de CCI-779 na formulação parentérica pode ser de desde cerca de 2,5 a 10 mg/ml. Esta invenção também cobre formulações tendo concentrações menores de CCI-779 no concentrado de co-solvente, e formulações nas quais uma parte do concentrado é misturada com mais do que 1 parte do diluente, e.g., concentrado:diluente numa proporção de cerca de 1:15; 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 ou 1:9 v/v e assim sucessivamente, para soluções parentéricas de CCI-779 que tenham uma concentração de CCI-779 até aos níveis de detecção mais baixos.

Tipicamente, o antioxidante pode incluir de desde cerca de 0,0005 a 0,5% p/v da formulação. O surfactante pode, por exemplo, incluir de desde cerca de 0,5% a cerca de 10% p/v da formulação. O solvente alcoólico pode, por exemplo, incluir de desde cerca de 10% a cerca de 90% p/v da formulação.

As formulações parentéricas desta invenção podem ser usadas para produzir uma forma de dosagem que seja adequada para a administração, quer por injeção directa, quer por adição a fluídos de infusão estéreis para infusão intravenosa.

O que se segue fornece exemplos representativos das formulações desta invenção. A preparação de CCI-779 é descrita na Patente U.S. 5 362 718, a qual é aqui incorporada por referência. Uma preparação regioselectiva de CCI-779 é descrita na Patente U.S. 6 277 983, a qual é aqui incorporada por referência.

Quando o medicamento é fornecido por injeção directa, é mais adequada uma formulação de diluente que seja principalmente aquosa. Ver, e.g., o Exemplo 3. Quando o medicamento é administrado por adição a soluções de infusão estéreis, a formulação de diluente pode ser quer principalmente aquosa, e.g., água, solução de glucose, solução salina, solução salina tamponizada, e os seus semelhantes, quer não-aquosa. No último caso, um co-solvente miscível com a água substitui a água no diluente. O Exemplo 4 é uma formulação que é não aquosa e que se tem

a intenção de ser adicionada a soluções de infusão estéreis, tais como injeção de cloreto de sódio a 0,9%, injeção de dextrose a 5%, injeção de lactada de ringers e outras soluções de infusão intravenosa comumente usadas antes da administração por via da infusão intravenosa.

Concentrado de Co-solvente

Exemplo 1

CCI-779	25 mg
Ácido cítrico, anidro	0,005% p/v
Etanol desidratado, USP	q.s. 1,0 ml

A formulação acima foi embalada numa ampola de vidro com uma fase gasosa de azoto/ar e um tempo de meia vida em armazenamento de 18-20 meses quando armazenada a 2-8 °C.

Exemplo 2

CCI-779	25 mg
Etanol desidratado, USP	0,395 g
Ácido cítrico, anidro	0,025 mg [0,0025% p/v]
D,l- α -tocoferol, USP	0,75 mg [0,075% p/v]
Propilenoglicol, USP	q.s. 1,0 ml

A formulação acima foi embalada num pequeno frasco com uma fase gasosa de azoto/ar. Demonstrou boa estabilidade após o armazenamento de 24 meses a 2-8 °C e

temperatura ambiente. Não foi observada degradação significativa após 24 meses a 5 °C. Ambas as formulações apresentadas nos Exemplos 1 e 2 podem ser esterilizadas por filtração asséptica.

O Exemplo 3 é uma fórmula que contém um co-solvente não alcoólico como veículo primário:

Exemplo 3

CCI-779	25 mg
Ácido cítrico, anidro	0,025 mg
D,l- α -tocoferol, USP	0,75 mg
N,N-dimetilacetamida	q.s. 1,0 ml

A exposição a stresse de temperatura de curto prazo indicou que a fórmula acima era estável (mais do que 97% da potência foi retida após a exposição a condições de stresse de temperatura (e.g., 70 °C) por pelo menos 24 horas).

Diluentes**Exemplo 4**

Polissorbato 80, NF	5% p/v
Poli-etilenoglicol 400 NF	5% p/v
Água para injeção, USP	q.s. 100%

Esta formulação pode ser embalada em pequenos frascos, selada e esterilizada por autoclavagem. A formulação acima pode ser preferivelmente combinada numa proporção de 9:1 v/v com o concentrado de co-solvente do Exemplo 1 ou 2 para produzir uma solução de CCI-779 a uma concentração de 2,5 mg/l. A mistura resultante pode ser injectada directamente ou ainda mais diluída com Injecção de Cloreto de Sódio a 0,9% ou Injecção de Dextrose a 5% para fornecer uma solução para a infusão intravenosa. Tais misturas são fisicamente e quimicamente estáveis durante várias horas à temperatura ambiente. O diluente acima, quando combinado com as formulações de CCI-779 dos Exemplos 1 e 2, tem sido usado para fornecer doses de 0,5 a 500 mg de CCI-779 por via de injecção intravenosa directa ou infusão intravenosa.

Exemplos adicionais de fórmulas de diluente que têm uma composição principalmente aquosa são dados abaixo:

Exemplo 5

Cremophor EL	10 p/v %
Água para injecção q.s.	100 p/v %

Neste exemplo, o diluente foi combinado com um volume igual de concentrado de CCI-779 (e.g., Exemplo 2 acima) para produzir um veículo largamente aquoso que era fisicamente estável durante várias horas à temperatura

ambiente. Esta mistura podia ser adequada para injeção intravenosa.

Exemplo 6

Vitamina E TPGS NF	10 p/v %
Água para injeção, USP	q.s 100 p/v %

A fórmula acima foi combinada com um volume igual de concentrado de CCI-779 (e.g. Exemplo 2 acima) para produzir um veículo largamente aquoso que era fisicamente estável durante várias horas à temperatura ambiente. A mistura de concentrado diluente resultante também podia ser diluída com injeção de cloreto de sódio a 0,9% sem evidência de precipitação de medicamento. O Exemplo 6 é um diluente adequado para a injeção intravenosa directa de CCI-779 (e.g., aplicação IV) ou infusão intravenosa a seguir à diluição em soluções de infusão estéreis.

Exemplo 7

Polissorbato 20	10 % p/v
Água para injeção, USP	q.s. 100 % p/v

O diluente no Exemplo 7 foi combinado com um volume igual de concentrado de CCI-779 (e.g., Exemplo 2) para produzir uma mistura que era fisicamente estável durante várias horas à temperatura ambiente. A mistura

concentrado de diluente pode ser usada para administração de CCI-779 por via de aplicação IV.

Exemplo 8

Polissorbato 80, NF	40 % p/v
Etanol desidratado, USP	19,9 % p/v
Polietilenoglicol 400, NF	q.s. 100 %

A formulação acima foi esterilizada por filtração asséptica. A fórmula acima pode ser combinada com os concentrados de co-solvente do Exemplo 1 ou 2, preferivelmente numa proporção de volume de 1,5:1, para produzir uma solução que contém 10 mg/ml de CCI-779. Esta pode ser diluída ainda com Injecção de Cloreto de Sódio a 0,9% ou Injecção de Dextrose a 5% para fornecer uma solução para infusão intravenosa. Estas misturas são fisicamente e quimicamente estáveis durante várias horas à temperatura ambiente. O diluente acima, quando combinado com as formulações de CI-779 dos Exemplos 1 e 2, é útil para fornecer doses de 2 a 500 mg por via de infusão intravenosa.

Exemplo 9

Polissorbato 20	20% p/v
Polietilenoglicol 400	q.s. 100% p/v

A fórmula acima foi combinada com um volume igual de concentrado de CCI-779 (e.g. Exemplo 2) para produzir uma mistura límpida. A mistura de concentrado diluente pode ser diluída com injeção de cloreto de sódio a 0,9% para produzir uma mistura que era fisicamente estável durante várias horas à temperatura ambiente. O Exemplo 9 pode ser usado para administrar CCI-779 pela via de infusão intravenosa.

Lisboa, 28 de Abril de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Um concentrado de co-solvente de CCI-779, o qual inclui CCI-779, um solvente parentericamente aceitável e um componente antioxidante.

2. O concentrado de co-solvente da reivindicação 1, em que o solvente parentericamente aceitável é dimetilacetamida.

3. O concentrado de co-solvente da reivindicação 1, em que o solvente parentericamente aceitável é um solvente alcoólico.

4. O concentrado de co-solvente da reivindicação 3, em que o solvente alcoólico inclui etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600 ou polietilenoglicol 1000.

5. O concentrado de solvente de qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o componente antioxidante inclui ácido cítrico, glicina, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico ou galato de propilo.

6. Um concentrado de co-solvente de CCI-779, o qual inclui CI-779, ácido cítrico e etanol desidratado.

7. Um concentrado de co-solvente de CCI-779, o

qual inclui CCI-779, etanol desidratado, d,l- α /tocoferol e propilenoglicol.

8. O concentrado de co-solvente de acordo com a reivindicação 7, o qual inclui ainda ácido cítrico.

9. Um concentrado de co-solvente de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8 em que CCI-779 inclui de desde cerca de 0,05 mg/ml a cerca de 50 mg/ml.

10. Um concentrado de co-solvente de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que CCI-779 inclui de desde cerca de 25 mg/ml.

11. Um concentrado de co-solvente de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, em que o antioxidante inclui de desde cerca de 0,001% a 1,0 % p/p.

12. Uma formulação parentérica a qual inclui CCI-779, um solvente alcoólico, um antioxidante, um solvente diluente e um surfactante.

13. A formulação de acordo com a reivindicação 12, em que o solvente alcoólico é etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600 ou polietilenoglicol 1000.

14. A formulação de acordo com a reivindicação 12 ou 13, em que o antioxidante é ácido cítrico, glicina,

d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico ou galato de propilo.

15. A formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, em que o solvente diluente é água, etanol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600, polietilenoglicol 100 ou propilenoglicol.

16. A formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, em que o surfactante é o polissorbato 20, polissorbato 80, um ácido biliar, lecitina, um óleo vegetal etoxilado, succinato de propilenoglicol de tocoferol vitamina E ou copolímeros de bloco de polioxietileno-polioxipropileno.

17. A formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, em que CCI-779 inclui de desde cerca de 1 mg/ml a cerca de 25 mg/ml.

18. A formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 16, em que CCI-779 inclui de desde cerca de 2,5 mg/ml a cerca de 10 mg/ml.

19. A formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 18, em que o antioxidante inclui de desde cerca de 0,0005 a 0,5% p/v da formulação.

20. A formulação de acordo com qualquer uma das

reivindicações 12 a 18, em que o surfactante inclui de desde cerca de 0,5% a cerca de 10% p/v de toda a formulação.

21. A formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 18, em que o solvente inclui de desde cerca de 10% a cerca de 90% p/v da formulação.

22. Um processo para preparar uma formulação parentérica CCI-779 a qual inclui

- (a) mistura de CCI-779 com um solvente parentericamente aceitável e um componente antioxidante para fornecer um concentrado de co-solvente;
- (b) mistura de um solvente diluente e um surfactante para produzir um diluente; e
- (c) mistura do concentrado de co-solvente com o diluente para fornecer a formulação parentérica CCI-779.

23. O processo de acordo com a reivindicação 22, em que o solvente é um solvente alcoólico incluindo etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600 ou polietilenoglicol 1000.

24. O processo de acordo com a reivindicação 22 ou a reivindicação 23, em que o componente antioxidante inclui ácido cítrico, d,l- α -tocoferol, BHA, BHT, monotioglicerol, ácido ascórbico ou galato de propilo.

25. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, em que o diluente solvente é água, etanol, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600, polietilenoglicol 1000 ou propilenoglicol.

26. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, em que o surfactante é o polissorbato 20, polissorbato 80, um ácido biliar, lecitina, um óleo vegetal etoxilado, succinato de propilenoglicol vitamina E tocoferol ou copolímeros de bloco de polioxietileno-polioxipropileno.

27. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, em que o solvente é etanol desidratado, o antioxidante é ácido cítrico, os solventes diluentes são água e polietilenoglicol 400, e o surfactante é o polissorbato 20 ou o polissorbato 80.

28. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, em que o solvente é etanol desidratado, o antioxidante é ácido cítrico e os solventes diluentes são etanol desidratado e polietilenoglicol 400 e o surfactante é o polissorbato 20 ou o polissorbato 80.

29. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, em que os solventes são etanol desidratado e propilenoglicol, o antioxidante é d,l- α -

tocoferol, os solventes diluentes são água e polietilenoglicol 400 e o surfactante é o polissorbato 20 ou o polissorbato 80.

30. O processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, em que os solventes são etanol desidratado e propilenoglicol, o antioxidante é d,l- α -tocoferol, os solventes diluentes são etanol desidratado e polietilenoglicol 400, e o surfactante é o polissorbato 20 ou o polissorbato 80.

Lisboa, 28 de Abril de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|----------------|----------------|
| • US 3929992 A | • US 5286711 A |
| • US 3993749 A | • US 5516781 A |
| • US 4865171 A | • EP 525960 A1 |
| • US 4401653 A | • US 5387589 A |
| • US 5100899 A | • US 5206018 A |
| • US 5078899 A | • US 5486832 A |
| • US 5080899 A | • US 5561138 A |
| • US 5321009 A | • US 5362718 A |
| • US 5286730 A | • US 6277963 B |
| • US 5286731 A | |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| • C. VEIN et al. <i>J. Antibiot.</i> , 1975, vol. 28, 721 | • R. Y. CALNE et al. <i>Lancet</i> , 1976, vol. 1183 |
| • S.N. SEGA et al. <i>J. Antibiot.</i> , 1975, vol. 28, 727 | • R. MARTEL et al. <i>Can. J. Physiol. Pharmacol.</i> , 1977, vol. 55, 48 |
| • H. A. BAKER et al. <i>J. Antibiot.</i> , 1978, vol. 31, 539 | |